

生後まもなくテストステロン・プロピオネートを投与されたオスネズミに関する内分泌学的研究

著者	和田 謙郎
号	329
発行年	1965
URL	http://hdl.handle.net/10097/18256

氏 名（本籍） ^わ和 ^だ田 ^{けん}謙 ^{ろう}郎

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 3 2 9 号

学位授与年月日 昭和 4 0 年 1 2 月 8 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最 終 学 歴 昭和 3 2 年 3 月
東北大学医学部卒業

学 位 論 文 題 目 Endocrinological Study on the Male Rats
Neonatally Treated with Testosterone
Propionate

（生後間もなくテストステロン・プロピオネー
トを投与されたオスネズミに関する内分泌学
的研究）

（主 査）

論文審査委員 教授 鈴木 泰 三 教授 鳥 飼 龍 生

教授 九 嶋 勝 司

論文内容要旨

生後間もない白ネズミのメスに Testosterone Propionate (以下 TP と略す) を皮下投与すると、約 1 カ月ないし 45 日を経てから、通常みられる 4~5 日の間隔をもつ発情周期が現れず、持続的に膣に角化細胞が出現するのが見られる。この形態的な現象からこれは持続発情と呼ばれるが、機能的には発情ではなく、オスと交配せず、又、体外より Progesterone, Androgen 又は HCG (人胎盤性性腺刺激ホルモン) を投与しなければ排卵も起らない。

同種の TP 投与をオスネズミに与えた場合は、精子形成過程の働き出す時期が遅れ、Androgen 分泌の開始も、同令のネズミに比べて 2~4 週間も遅れる。又、睪丸の大きさも小さい。特に生後 2-4 日令に 3 mg の TP を与えた場合、その差は著しい。このように生後間もなくとは言え、短時間ホルモン投与したことによる影響が果してネズミの一生に継続するものか、それともそれは単に遅れであつて、後に、投与しなかつた正常オスネズミと同じレベルに達し得るものか、このような現象をひき起すメカニズムは何か、睪丸の発育と副性器の成長に係する性腺刺激ホルモンの生成又は下垂体からの遊離が低下しているためか、それとも間脳・下垂体系のステロイドホルモンによる negative feed-back のメカニズムが鋭敏となつているために性腺刺激ホルモンが抑えられて起るものなのか、といった諸疑問をとくために一連の実験を行つた。

実験方法

Sprague-Dawley 系の白ネズミを温度並びに日照時間を一定にした部屋で、一定の合成餌料をもつて飼育した。生後 2~4 日令に 1 日 1 mg, 合計 3 mg の TP を皮下投与した。針の孔から逆流しないように、母親のネズミが条件を乱さないように特別の配慮をした。1 匹の親ネズミに対して仔は 8 匹と標準化した。またその時期に去勢することが必要な場合は低温麻酔下に手術した。Parabiosis は、投与群と正常群とに最も顕著な差の現れる 35 日令から 60 日令を選び、すべてこの 25 日間に一定とした。60 日令に達した時は、エーテルで殺し、各臓器を計量し、睪丸、卵巢、子宮、膣などは組織切片を作り鏡見した。

結果並びに考察

1. 正常群を 2 日令或いは 35 日令に、TP 投与群を 2 日令に去勢し、いずれも 35 日令から 25 日間 1 日量 50 μ g の TP を皮下注射した。この結果、2 日令に去勢した正常群よりも、同じ 2 日令に去勢した TP 投与群の方が 35 日令より注射した TP に対して副性器がよく反応するのが

見られた。35日令に去勢した正常群はTP投与群とほとんど同じであつた。

2. HCGを正常群及びTP投与群に35日令より1日量50国際単位ずつ10日間皮下注射した。それぞれに注射しない対照群を作り、睪丸・副睪丸・前立腺・精囊の重量を比較すると、睪丸についてはTP投与群のみ重量を増加した。他の三臓器は両群ともほとんど似た比率で増加した。即ち、正常群、TP投与群とも外から与えられた間質細胞刺激性のホルモンによつて同じようにAndrogenを分泌したことが知られる。

上記二つの実験から、TP投与群で副性器が小さいのは間質細胞刺激ホルモンの量が少ないためと考えられる。

3. 正常群とTP投与群を200日令ないし350日令まで観察したところでは、結局睪丸及び副性器の重量は正常群のレベルに達しなかつた。
4. 正常の去勢メスネズミとのParabiosisの実験では、同令のオスネズミに対して正常群では睪丸・副睪丸は差がなく、前立腺は約2倍、精囊は5倍以上に、TP投与群では睪丸は1.5倍、副睪丸は約2倍、前立腺は10倍、精囊は30倍に重量を増加した。去勢メスからオスへ大量のLHが移行、又はメスの間脳からLH遊離因子が移行することによつて生ずるオスの下垂体からLHの大量の遊離、のいずれかが起つたものと想像される。なぜならば副性器を刺激したAndrogenは又強くLHの分泌を抑制するとして知られているからである。
5. 正常群及びTP投与群を去勢し、他の正常オスネズミとParabiosisを作つた場合もほぼ前の場合に類似する。即ち、LH分泌の不足と考えられるTP投与群も去勢した後、正常オスと組合せると、その正常オスの睪丸のAndrogen分泌能を強く刺激する。
6. 同じく正常群及びTP投与群を去勢し、正常メスネズミとParabiosisを作つた場合、前者の組合せでは、すべての卵巣が大きく黄体化が顕著であつたが、後者の組合せでは約半数に、黄体のない、又は黄体化の初期の像が見られた。従来こういった組合せにおける卵巣の黄体化はメスの下垂体よりのLHによると考えられて来たが、60日令で286mgにも及ぶ巨大卵巣に黄体化の起るのが遅れたことと、腔切片の所見、Progesteroneの分泌に黄体は必ずしも要らないとする所見、とを考え合せ、前記のLH分泌機構に加えて、LHの分泌抑制の作用をもつProgesteroneの関与、引いてはもう一つの下垂体ホルモンLTHの関与があるのではないかと考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

白ネズミにおいて、生後間もない時期に性ホルモンを投与すると、成熟後の性の分化に著しい変化が起ることが知られている。オスの生後2～4日令に Testosterone propionate (TP) を1日1mg合計3mg投与すると、その白ネズミの成熟後の精子形成開始の時期が遅れ、androgen 分泌開始も遅れる。このようなTPによる性分化の遅延をもたらす時期は出生直後より5日令頃までに限られ、それ以後では起らない。即ち生後5日令頃までの期間は androgen に特に感受性の高い critical な時期である。

本研究においてはこのようなTPの投与による性分化の遅延の起るメカニズムを検討するため、次の様な実験を行つている。

1, TP投与群では投与と同時に去勢し、成熟後に新にTPを与えて副性器の反応を見ると、よく反応していることが認められた。このことはTP投与群の性分化の遅延の原因は成熟後において androgen への反応性が低下しているためとは考えられないことをしめしている。

2, 同様にTP投与群にHCGを投与すると、この外から与えた間質細胞刺激ホルモンによる androgen の分泌が低下していないことが判る。故にTP群の性分化の遅延は性腺刺激ホルモンに対する感受性の低下ではない。

3 TP投与ネズミと去勢メスネズミとの parabiosis の実験では、TP投与ネズミの方の睪丸の重量増加を認めるが、特に副性器の重量増加は著しい。このことはTP投与群の方に androgen の分泌増加が起つていることをしめしている。この androgen の増加は parabiosis の donor の側よりの LH の大量移行又は僅かではあるが donor より LRF のTP投与側への移行の可能性も考えられる。この実験よりはTP投与群ではLHの分泌能も低下していないという可能性も考えられることをしめしている。

4, TP投与群と正常メスネズミとの Parabiosis ではメス側に黄体化の遅延がみられる。これはTP投与群でも去勢するとFSHの分泌が亢進すること、及びTP投与群のLRFの低下を仮定すれば説明出来る。

これらのことより総合してTP投与の性分化の遅延のメカニズムは次の様に考えられる。TP投与群では下垂体よりの性腺刺激ホルモンの分泌能も性器の性ホルモンに対する反応性も失われていないが、性腺刺激ホルモンの分泌を調整する因子(所謂LRF, FRFと同一かどうかは尚検討を要するが)が動員されないために性分化の遅延が起るものと考えられる。

よつて本論文は学位授与に値する。